

Anesthesiological strategies to modulate the surgical stress response : a focus on the cardiovascular consequences

Citation for published version (APA):

Willigers, H. M. (2007). *Anesthesiological strategies to modulate the surgical stress response : a focus on the cardiovascular consequences*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20071018hw>

Document status and date:

Published: 01/01/2007

DOI:

[10.26481/dis.20071018hw](https://doi.org/10.26481/dis.20071018hw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 9

Summary



Tissue injury initiates a homeostatic response which consists of profound changes in inflammatory-immunological and neuro-endocrine function. This is an evolutionary old response which generally promotes tissue healing and prevents secondary systemic infections. Also tissue injury from modern surgery initiates such a homeostatic response. However, the associated physiological changes may not always be adaptive and may even cause postoperative complications. An excessive response may cause adverse effects such as the systemic inflammatory response syndrome or cardiovascular complications like myocardial infarction. Also a defective response may cause adverse effects such as impaired tissue healing and infections. Historically, the anaesthesiologist has a pivotal role in protecting the patient from these stress-response related complications. Available pharmacological options to achieve this goal are selecting an appropriate anesthetic technique and starting drugs which modulate the stress response.

Myocardial ischemia is an important postoperative complication because it has a relatively high incidence and is associated with considerable morbidity. **Chapter 2** is a literature study on potential mechanisms linking the surgical stress response to myocardial ischemia. Emphasis is given to anesthesiological modulation of this relationship. The conclusion is that there remain large gaps in our knowledge on how anesthesiological strategies affect different components of the surgical stress response. The research questions in this thesis are to be seen in this context.

Our first research question was how the choice of anesthesiological technique for “fast-track” coronary bypass surgery affects both the neuro-endocrine and the immunological-inflammatory components of the stress response. Fast track surgical programs incorporate the use of short-acting anesthetic agents in order to decrease postoperative sedation and ventilator dependency. However, an increased postoperative stress response is a potential adverse effect of these programs. **Chapter 3** describes a study in which the effects of two fast-track anesthetic techniques on the postoperative stress response are compared in patients having coronary artery bypass surgery. These were; 1) a technique based on thoracic epidural anesthesia and, 2) a technique based on the short-acting opioid remifentanyl followed by long acting opioid analgesia. The epidural based technique suppressed the neuro-endocrine component of the stress response, as measured by plasma epinephrine concentrations, more than the opioid based technique. Additionally, it was associated with superior analgesia and shorter ventilator dependency. Conversely, the opioid technique suppressed the pro-inflammatory response, as measured by release of IL-6, more than the epidural technique.

The results of this study add to the evidence that the choice of anesthetic and analgesic technique may determine the inflammatory response to surgery in addition to its well known effect on the neuro-endocrine response. This study is one of the first comparing the effect of fast track anesthetic techniques on the postoperative stress response. Also, it is also one of the few measuring both the neuro-endocrine and the inflammatory-immunological components of the stress response to surgery.

There are strong indications that sympatholytic drugs can decrease the incidence of myocardial ischemia during the early period after surgery. One likely mechanism for this potential anti-ischemic effect of sympatholytic drugs is that their hemodynamic effects improve myocardial oxygen balance. Our second research question was: has pharmacological sympatholysis the potential to decrease myocardial ischemia during emergence from anesthesia purely from its effect on myocardial oxygen balance? In **Chapter 4** we describe the study related to this question. Dogs were studied because this species allows for detailed measurements in a controlled experimental setting and because our laboratory has extensive experience with cardiovascular studies in dogs. All dogs had a thoracotomy for instrumentation and for creating an artificial critical coronary artery stenosis during anesthesia. Then an intravenous infusion with either placebo or with dexmedetomidine was started. Dexmedetomidine, the most specific α_2 -adrenergic agonist available, has sympatholytic effects from its effect on α_2 -receptors in central vasomotor centra. During the first 90 minutes of the emergence period we measured hemodynamic variables, indices of the neuro-endocrine stress response, and oxygen balance in the myocardium at risk. Myocardial ischemia was defined as lactate release from the myocardium at risk. Results of this study provide evidence that dexmedetomidine has potential to decrease myocardial ischemia. Additionally, this study shows that this beneficial effect of dexmedetomidine may be explained by its bradycardic effect and associated increase in blood flow to the myocardium at risk.

Pharmacological sympatholysis from either α_2 -adrenergic agonists or beta-adrenergic antagonists may decrease perioperative myocardial ischemia from their effect on myocardial oxygen demand. However, these classes of sympatholytic drugs are essentially different; α_2 -adrenergic agonists decrease central sympathetic outflow whereas beta-blockers suppress only the beta-receptor mediated sympathetic effects. In **Chapters 5, 6, and 7** we describe the results of the studies on the following question: "Do beta-blockers and α_2 -agonists have different effects on myocardial oxygen demand, and on autonomic nervous system mediated cardiovascular control mechanisms?"

Chapter 5 describes a study in which the effects of the beta-adrenergic blocker esmolol and the α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine on

myocardial oxygen demand are compared in chloralose anesthetized dogs. Measurements were performed before and during administration of esmolol and dexmedetomidine. Myocardial oxygen demand was measured directly from myocardial oxygen consumption and indirectly from several hemodynamic indices of myocardial oxygen demand. The conclusion of this study was that the beta-blocker and the α_2 -agonist suppressed hemodynamic indices of demand to a similar extent but they did not decrease actually measured myocardial oxygen demand.

One of the possible explanations for this lack of effect of both sympatholytic drugs on actually measured myocardial oxygen demand is the relatively low sympathetic tone in these anesthetized dogs. Therefore we also measured the effect of esmolol and dexmedetomidine on myocardial oxygen demand in presence of a sympathetic stimulus. This study, described in **Chapter 6**, was part of the experiments as described in chapter 5. To activate the sympathetic nervous system we reversibly occluded both common carotid arteries of the dogs. The associated decrease in pressure at the carotid baroreceptors initiated a reproducible sympathetic stimulation and resulted in an increase in hemodynamic indices of myocardial oxygen demand. This baroreceptor mediated increase in indices of demand was similar to that measured during recovery from surgery. We found that dexmedetomidine and esmolol suppressed sympathetic mediated increases in hemodynamic indices of myocardial oxygen demand to a similar extent. However, again this was not associated with a suppression of the actually measured myocardial oxygen demand. Thus these comparative studies on the effects of sympatholytic drugs on myocardial oxygen demand suggest that both betablockers and α_2 -adrenergic agonists have no major effects on myocardial oxygen demand in presence of low to moderate activity of the sympathetic nervous system. Additionally, these studies add to the evidence that hemodynamic indices of myocardial oxygen demand may not reflect actual myocardial oxygen demand.

Chapter 7 focusses on differences between dexmedetomidine and esmolol on autonomic nervous system mediated cardiovascular control mechanisms. This is important because there are indications from the literature that a decrease in cardiovascular control is associated with an increased risk of cardiovascular complications. This study was part of the experiments described in chapter 5 and 6. Several different measurements were used to evaluate cardiovascular control mechanisms; variability in spontaneous heart rate and arterial pressure, baroreflex mediated heart rate responses to mechanically induced arterial pressure changes, and baroreflex mediated heart rate and arterial pressure responses to a decrease in carotid artery pressure. Esmolol and dexmedetomidine suppressed tachycardic responses mediated by the sympathetic nervous system

to a similar extend. However, only dexmedetomidine increased parasympathetic mediated heart rate control . As a result dexmedetomidine, in contrast to esmolol, maintained baroreflex mediated heart rate responses and improved arterial pressure stability. Also, only dexmedetomidine had vascular sympatholytic effects. These results suggest that the α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine maintains some of the cardiovascular control mechanisms better than the beta-blocker esmolol. As such these findings may serve as a base for future human studies.

The final chapter of this thesis (**Chapter 8**) discusses the connection between the results of our different studies. Also the implications of these studies for future research projects and clinical care are discussed.

endocriene stress respons, gemeten via plasma adrenaline spiegels, beter dan de opioïd techniek. Bovendien was de epidurale anesthesie techniek geassocieerd met een kortere periode van nabeademing en een superieure pijnbestrijding. Omgekeerd, onderdrukte de opioïd techniek de inflammatoire stress respons, gemeten via plasma IL-6 spiegels, meer dan de epidurale techniek. De resultaten van deze studie ondersteunen eerdere waarnemingen dat de keuze van anesthesie techniek niet alleen van invloed is op de neuro-endocrine component van de stress respons, maar ook op de inflammatoire- immunologische component. Deze studie is een van de eerste vergelijkende studies waarin het effect van fast-track anesthesietechnieken op de postoperatieve stress respons werd bestudeerd. Ook is het een van de weinige waarin zowel de neuro-endocriene als de inflammatoire- immunologische componenten van de postoperatieve stress respons werden gemeten.

Onze tweede onderzoeksvraag was: kan farmacologische sympatholyse leiden tot een vermindering van postoperatieve myocardischemie puur op basis van hemodynamische effecten? Er zijn namelijk sterke aanwijzingen dat het toedienen van sympatholytische medicatie de incidentie van postoperatieve myocard-ischemie kan verminderen. Een mogelijke verklaring voor dit anti-ischemisch effect is dat de geassocieerde hemodynamische effecten leiden tot een verbeterde verhouding tussen het zuurstofaanbod en de zuurstofvraag van het myocard. In **hoofdstuk 4** beschrijven we de studie naar aanleiding van deze onderzoeksvraag. Deze studie werd gedaan in honden vanwege de mogelijkheid invasieve metingen te kunnen verrichten in een gecontroleerde experimentele setting, en omdat er binnen ons laboratorium veel ervaring is met cardiovasculaire studies in honden. De honden werden onder narcose gebracht en kregen een thoracotomie om meetinstrumenten te implanteren en om een gecontroleerde kritische vernauwing van een kransslagader aan te brengen. Daarna werd er gestart met een intraveneuze infusie met placebo of met dexmedetomidine. Dexmedetomidine, de meest specifieke α_2 -agonist, vermindert de activiteit van het sympathische systeem via activatie van α_2 -receptoren in het vasomotorisch deel van de hersenen. Na het stoppen van de narcose werden gedurende anderhalf uur metingen gedaan van: hemodynamische parameters, indicatoren van de neuro-endocrine stress respons, en van de zuurstofbalans van het bedreigde deel van het myocard. Myocard-ischemie werd gedefinieerd als het optreden van lactaatvrijzetting uit dit deel van het myocard. De resultaten van deze studie tonen aan dat farmacologische sympatholyse door dexmedetomidine het optreden van myocardischemie kan verminderen. Ook toont deze studie aan dat dit potentieel gunstige effect van dexmedetomidine is geassocieerd met een daling

van de hartfrequentie en met een verbetering van de doorbloeding van het myocard.

Naast sympatholyse door α_2 -agonisten kan ook sympatholyse door bètablokkers het optreden van postoperatieve myocardischemie verminderen. Het is waarschijnlijk dat de vermindering van zuurstofvraag van het hart door deze medicatie deels verantwoordelijk is voor hun gunstig effect. Echter, deze sympatholytische medicamenten zijn essentieel verschillend; α_2 -agonisten onderdrukken de “totale” sympathische activiteit via activatie van receptoren in het centrale zenuwstelsel terwijl bètablokkers alleen de bètareceptor gemedieerde sympathische effecten onderdrukken. **Hoofdstukken 5, 6, en 7** beschrijven de resultaten van onze studies naar aanleiding van de onderzoeksvraag: "Hebben een bètablokker en een α_2 -agonist verschillende effecten op de myocardiale zuurstof vraag, en op de autonoom zenuwstelsel gemedieerde regulatie van het cardiovasculair systeem?"

In **hoofdstuk 5** worden de effecten van de bètablokker esmolol en van de α_2 -agonist dexmedetomidine op de myocardiale zuurstofvraag met elkaar vergeleken in honden onder stabiele chloralose anesthesie. De myocardiale zuurstofvraag werd zowel direct gemeten door meting van de myocardiale zuurstofconsumptie en indirect gemeten via de berekening van hemodynamische maten voor de myocardiale zuurstofvraag. De conclusie van deze studie was dat de bètablokker en de α_2 -agonist de indirecte hemodynamische maten voor myocardiale zuurstofvraag evenveel onderdrukten maar dat geen van beide medicamenten de direct gemeten myocardiale zuurstofvraag verminderde. Een van de mogelijke verklaringen voor dit gebrek aan effect is dat de activiteit van het sympathische zenuwstelsel relatief laag was in deze honden onder chloralose anesthesie. Daarom werd ook het effect van dexmedetomidine en dat van esmolol op de myocardiale zuurstofvraag in aanwezigheid van een sympathische stimulus onderzocht. Deze studie, beschreven in **hoofdstuk 6**, maakte deel uit van de experimenten zoals beschreven in hoofdstuk 5. Om het sympathische zenuwstelsel te stimuleren werden de halsslagaders tijdelijk geoccludeerd om zo de bloeddruk ter hoogte van de baroreceptoren in de halsslagaders te verlagen. Deze sympathische stimulus leidde tot een toename van de indirecte hemodynamische maten voor myocardiale zuurstofvraag vergelijkbaar met de toename als gevolg van het bijkomen uit narcose. Het bleek dat dexmedetomidine en esmolol de toename van de indirecte hemodynamische maten voor myocardiale zuurstofvraag in gelijke mate onderdrukten. Echter, opnieuw was dit niet geassocieerd met een effect op de direct gemeten myocardiale zuurstofvraag. Dus deze vergelijkende studies suggereren dat zowel α_2 -agonisten als bètablokkers geen duidelijk effect hebben op de myocardiale zuurstofvraag bij een lage tot matige activiteit

van het sympatische zenuwstelsel. Ook bevestigen deze studies eerdere bevindingen dat indirecte hemodynamische maten van zuurstofvraag van het hart niet altijd een goede weergave zijn van de daadwerkelijke zuurstofvraag van het hart.

De verschillen tussen dexmedetomidine en esmolol wat betreft hun invloed op de autonoom zenuwstelsel gemedieerde regulatie van het cardiovasculair systeem werden beschreven in **hoofdstuk 7**. Dit is belangrijk omdat er aanwijzingen zijn dat een verminderde functie van cardiovasculaire regulatiemechanismen de kans op cardiovasculaire complicaties verhoogt. Ook deze studie maakte deel uit van de experimenten zoals beschreven in hoofdstuk 5 en 6. De regulatie van het cardiovasculaire systeem werd bestudeerd met behulp van verschillende methoden zoals; de variabiliteit van de spontane bloeddruk en hartfrequentie, de baroreflex gemedieerde hartfrequentie respons op mechanische bloeddruk variatie, en de baroreflex gemedieerde hartfrequentie en bloeddruk respons op een vermindering van de druk in de halsslagaders. Dexmedetomidine en esmolol remden de sympathisch gemedieerde toename in hartfrequentie evenveel. Echter, alleen dexmedetomidine leidde tot een toename van de parasympathische invloed op de hartfrequentie. Hierdoor bleef de baroreflex gemedieerde hartfrequentie respons behouden en verbeterde de stabiliteit van de arteriele bloeddruk. Ook had alleen dexmedetomidine een sympatholytisch effect op de perifere vaten. Dus deze studie in honden suggereert dat een α_2 -agonist een gunstiger effect heeft op de autonoom zenuwstelsel gemedieerde regulatie van het cardiovasculair systeem dan een bètablokker. Deze bevinding zou als basis kunnen dienen voor toekomstige humane studies.

In het laatste hoofdstuk van dit proefschrift (**hoofdstuk 8**) worden de resultaten van de studies in hun samenhang beschreven. Tevens wordt er ingegaan op de implicaties van onze bevindingen voor toekomstig onderzoek en voor patiëntenzorg.